

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
27 novembre 2003 (27.11.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2003/096965 A3

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/47, A61P 31/18

[FR/FR]; 2, Rue Roger Salengro, F-94260 FRESNES
(FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/001487

(74) Mandataire : **PEAUCELLE, Chantal**; Cabinet AR-
MENGAUD AINE, 3, Avenue Bugeaud, F-75116 PARIS
(FR).

(22) Date de dépôt international : 15 mai 2003 (15.05.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02 06126 17 mai 2002 (17.05.2002) FR

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
BIOALLIANCE PHARMA SA [FR/FR]; 59, Boulevard
du Général Martial Valin, F-75015 PARIS (FR).

(84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **MOUS-
NIER, Aurélie** [FR/FR]; 27, Rue Charles Fourier,
F-75013 PARIS (FR). **DARGEMONT, Catherine**
[FR/FR]; 44, Rue du Château d'Eau, F-75010 PARIS
(FR). **BONNENFANT, Sabine** [FR/FR]; 67b, Rue Bel-
liard, F-75018 PARIS (FR). **LEH, Hervé** [FR/FR]; 11,
Avenue des Gobelins, F-75005 PARIS (FR). **MOUS-
CADET, Jean-François** [FR/FR]; 62, Rue de Bagneux,
F-92330 SCEAUX (FR). **ZOUHIRI, Fatima** [FR/FR];
5, Rue Paul de Rutté, F-92290 CHATENAY-MALABRY
(FR). **D'ANGELO, Jean** [FR/FR]; 101, Rue du 8 Mai
1945, F-91300 MASSY (FR). **DESMAELE, Didier**

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 22 avril 2004

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF QUINOLINE DERIVATIVES WITH ANTI-INTEGRASE EFFECT AND APPLICATIONS THEREOF

(54) Titre : DERIVES DE QUINOLEINE A EFFET ANTI-INTEGRASE ET LEURS APPLICATIONS COMME ANTIVIRAUX

(57) Abstract: The invention concerns the use of 8-hydroxyquinoline 7-carboxylic acid derivatives for making integrase inhibiting medicines, capable of blocking viral replication at the stages preceding integration, and as the case may be at said integration stage, said medicines being usable for the treatment of retroviral pathologies, in particular for treating AIDS.

(57) Abrégé : L'invention vise l'utilisation de dérivés de l'acide 8-hydroxyquinoléine 7-carboxylique pour fabriquer des médicaments inhibiteurs d'intégrase, capables de bloquer la réplication virale aux étapes précédant l'intégration, et le cas échéant au niveau de cette étape d'intégration, ces médicaments étant utilisables pour le traitement de pathologies rétrovirales, en particulier pour le traitement du Sida.



WO 2003/096965 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 03/01487

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/47 A61P31/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 761 687 A (CENTRE NAT RECH SCIENT) 9 October 1998 (1998-10-09) cited in the application tables I,II	1,2,8
X	ZOUHIRI F ET AL: "STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS AND BINDING MODE OF STYRYLQUINOLINES AS POTENT INHIBITORS OF HIV-1 INTEGRASE AND REPLICATION OF HIV-1 IN CELL CULTURE" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 43, 2000, pages 1533-1540, XP000926747 ISSN: 0022-2623 page 1535 -page 1536; table 1 --- -/--	1-3,8

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 October 2003

Date of mailing of the international search report

13/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Trifillieff-Riolo, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/FR 03/01487

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 03 031413 A (BENARD CHRISTOPHE ;MOUSCADET JEAN-FRANCOIS (FR); BAYLE MARIE (FR);) 17 April 2003 (2003-04-17) the whole document ---	1,2,6-8
P,X	POLANSKI ET AL.: "USE OF THE KOHONEN NEURAL NETWORK FOR RAPID SCREENING OF EX VIVO ANTI-HIV ACTIVITY OF STYRYLQUINOLINES" J. MED. CHEM., vol. 45, 10 October 2002 (2002-10-10), pages 4647-4654, XP002258251 the whole document -----	1-3,8

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 4
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

SEE FURTHER SHEET

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

ISR FR 03/01487

Continuation of Box I.2

Claim no.: 4

FORMULA I AS SET FORTH IN CLAIM 4 IS INCOMPREHENSIBLE. IT IS IMPOSSIBLE TO DETERMINE HOW SUBSTITUENTS R_b AND X-Z (R_c) ARE CONNECTED TO THE REST OF THE MOLECULE AND, SINCE THE DESCRIPTION (PAGE 2) PROVIDES NO CLARIFYING INFORMATION, CLAIM 4 HAS NOT BEEN SEARCHED.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/FR 03/01487

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2761687	A	09-10-1998	FR 2761687 A1	09-10-1998
			EP 0975597 A1	02-02-2000
			WO 9845269 A1	15-10-1998
			JP 2001518890 T	16-10-2001
WO 03031413	A	17-04-2003	FR 2830863 A1	18-04-2003
			WO 03031413 A1	17-04-2003

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 03/01487

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 A61K31/47 A61P31/18		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	FR 2 761 687 A (CENTRE NAT RECH SCIENT) 9 octobre 1998 (1998-10-09) cité dans la demande tableaux I,II	1,2,8
X	ZOUHIRI F ET AL: "STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS AND BINDING MODE OF STYRYLQUINOLINES AS POTENT INHIBITORS OF HIV-1 INTEGRASE AND REPLICATION OF HIV-1 IN CELL CULTURE" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 43, 2000, pages 1533-1540, XP000926747 ISSN: 0022-2623 page 1535 -page 1536; tableau 1 -/-	1-3,8
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "G" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée 31 octobre 2003		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale 13/11/2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé Trifillieff-Riolo, S

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

PCT/FR 03/01487

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	WO 03 031413 A (BENARD CHRISTOPHE ;MOUSCADET JEAN-FRANCOIS (FR); BAYLE MARIE (FR);) 17 avril 2003 (2003-04-17) le document en entier	1,2,6-8
P,X	POLANSKI ET AL.: "USE OF THE KOHONEN NEURAL NETWORK FOR RAPID SCREENING OF EX VIVO ANTI-HIV ACTIVITY OF STYRYLQUINOLINES" J. MED. CHEM., vol. 45, 10 octobre 2002 (2002-10-10), pages 4647-4654, XP002258251 le document en entier	1-3,8

Cadre I Observations – lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☒ Les revendications n^{os} 4 se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
voir feuille supplémentaire SUITE DES RENSEIGNEMENTS PCT/ISA/210
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations – lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUIITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Revendications nos.: 4

LA FORMULE I TELLE QUE DESSINÉE DANS LA REVENDICATION 4 EST INCOMPRÉHENSIBLE. IL EST IMPOSSIBLE DE DÉTERMINER DE QUELLE FAÇON LES SUBSTITUANTS Rb ET X-Z (Rc) SONT RELIÉS AU RESTE DE LA MOLÉCULE ET LA DESCRIPTION (P. 2) NE FOURNISSANT PAS D'ÉCLAIRCISSEMENT, AUCUNE RECHERCHE N'A ÉTÉ EFFECTUÉE POUR CETTE REVENDICATION.

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

PCT/FR 03/01487

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2761687	A	09-10-1998	FR 2761687 A1	09-10-1998
			EP 0975597 A1	02-02-2000
			WO 9845269 A1	15-10-1998
			JP 2001518890 T	16-10-2001
WO 03031413	A	17-04-2003	FR 2830863 A1	18-04-2003
			WO 03031413 A1	17-04-2003